

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

N° 706.646



Classification Internationale :

C 07d

Brevet mis en lecture le :

16 -5- 1968

MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

## BREVET D'INVENTION

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;

Vu le procès-verbal dressé le 16 novembre 1967 à 24 h.  
au Service de la Propriété industrielle;

## ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite: STERLING DRUG INC.,  
90 Park Avenue, New York, New York (Etats-Unis d'Amérique),  
repr. par Langner Parry, c/o Mr R. Sevrey, Boîte Postale n° 2  
Bruxelles 4,

un brevet d'invention pour : Quinoléines amino-4-substituées, leurs pro-  
duits intermédiaires et leur préparation,

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet  
déposée aux Etats-Unis d'Amérique le 23 novembre 1966,  
n° 596 401 au nom de Mr D.M. Bailey dont elle est l'ayant  
droit.

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et  
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit  
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention  
(mémento descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui  
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 16 mai 1968.

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur Général.

706646

BM/G.B.

BELGIQUE

U.S. N° 596,401

C. I. Demande de brevet n° 596,401 du 23 novembre 1966  
au nom de Denis J. Bailey.

## BREVET D' INVENTION

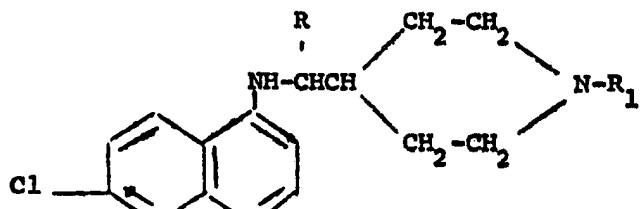
~~Composés et leur préparation. Quinoléines amino-4-  
substituées, leurs produits intermédiaires et leur préparation.~~

Société dite : STERLING DRUG INC.

Cette invention concerne les quinoléines amino-4-  
substituées, leurs produits intermédiaires, et leur  
préparation.

L'invention réside dans les composés de la  
5 formule I

10



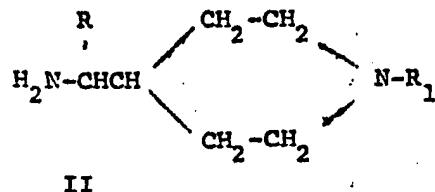
I

où R est un hydrogène ou un méthyle et où R<sub>1</sub> est un éthyle  
ou un hydroxy-2-éthyle.

B

L'invention réside aussi dans les composés de la formule II

5



où R est un hydrogène ou un méthyle et où R<sub>1</sub> est un éthyle ou un hydroxy-2-éthyle.

Le procédé de l'invention comprend le chauffage du composé de formule II avec la dichloro-4,7-quinoléine pour former le composé de formule I.

Les composés de formule I sont des solides cristallis blancs fondant environ entre 100° et 300° C, qui sont pratiquement insolubles dans l'eau sous leur forme base libre et solubles dans l'eau sous la forme de leur sel d'addition acide, et qui possèdent une solubilité variable sous leur forme base libre dans les solvants organiques.

On a découvert que les composés de formule I possédaient une action antipaludique et anti-inflammatoire sur les organismes animaux, ainsi qu'en l'a déterminé respectivement par des procédés d'évaluation classiques chimiothérapeutiques et pharmacologiques sur des animaux d'expérience.

Les composés de formule I sont utiles à la fois sous la forme base libre et sous la forme sel d'addition acide, et ces deux formes entrent dans le domaine de l'invention, et sont considérées comme une seule et même invention. Les sels d'addition acide sont simplement une forme généralement plus commode d'utilisation; et, en pratique, l'utilisation de la forme sel revient en soi à utiliser la forme base. Les acides que l'on peut employer pour préparer les sels d'addition acide sont de préférence

RJ

ceux qui produisent, lorsqu'ils sont combinés à la base libre, des sels acceptables au point de vue pharmacodynamique, c'est-à-dire des sels dont les anions sont relativement inoffensifs pour un organisme animal en doses pharmacodynamiques de sels, de façon que les propriétés bénéfiques inhérentes à la base libre ne soient pas corrompues par des effets secondaires imputables aux anions; on d'autres termes, ces derniers ne doivent pas affecter sensiblement les propriétés pharmacodynamiques inhérentes aux cations.

10 Dans la mise en pratique de l'invention, nous avons découvert qu'il était commode d'employer le sel phosphate ou le sel hydrochlorure. Cependant, d'autres sels acceptables et convenables du point de vue pharmacodynamique entrant dans le domaine de l'invention sont ceux qui sont dérivés

15 d'acides minéraux comme l'acide bromhydrique, l'acide iodhydrique, l'acide nitrique, l'acide sulfamique, et l'acide sulfurique; et d'acides organiques tels que l'acide acétique, l'acide citrique, l'acide tartrique, l'acide lactique, l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique,

20 l'acide quinique, et les acides analogues, en donnant respectivement l'hydrobromure, l'hydroiodure, le nitrato, le sulfamato, le sulfate, l'acétato, le citrato, le tartrato, le lactate, le méthanesulfonato, l'éthanesulfonato et le quinato.

25 Les sels d'addition acide sont préparés de préférence en faisant réagir la base libre et l'acide dans un solvant organique, l'éthanol par exemple, auquel cas le sel se sépare directement ou bien il peut être obtenu par concentration de la solution.

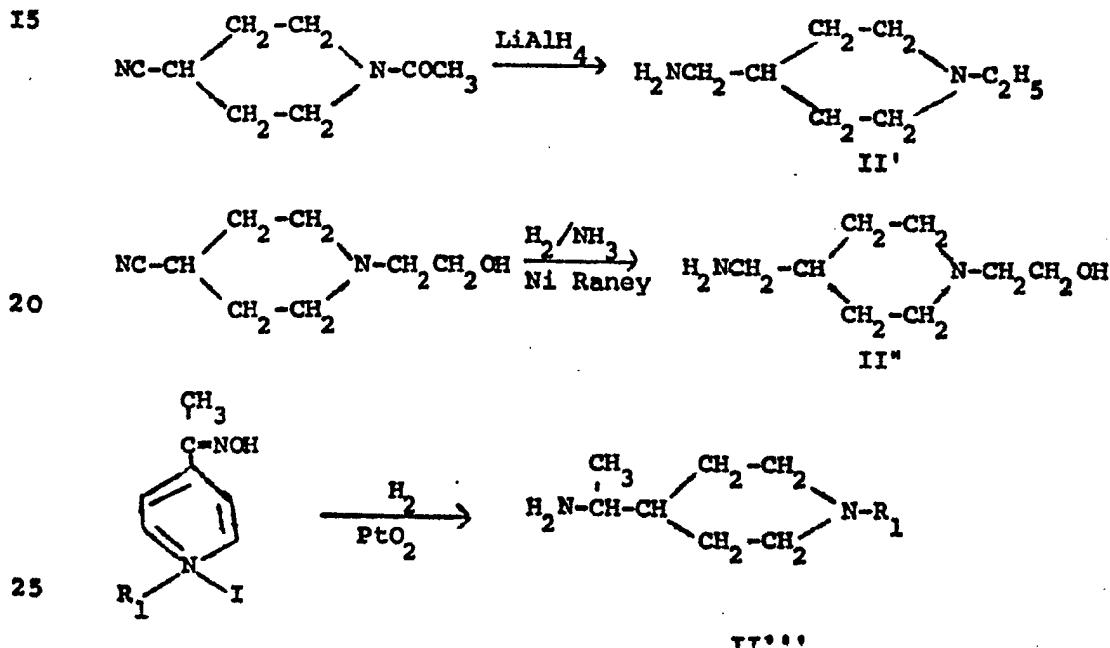
30 Bien qu'on préfère les sels acceptables du point de vue pharmacodynamique, tous les sels d'addition acide entrent dans le domaine de l'invention. Tous les sels d'addition acide sont utilisables comme sources de la forme base libre, même si le sel particulier en lui-même n'est pas

Rg

désiré en tant que produit final, comme par exemple lorsque le sel est formé pour des besoins de purification ou d'identification, ou lorsqu'il est utilisé comme intermédiaire de préparation d'un sel acceptable du point de vue pharmacodynamique par des procédés d'échange d'ions.

La manière et le procédé de fabrication et d'utilisation de l'invention vont maintenant être décrits d'une manière générale de façon à permettre à une personne versée dans la technique de la chimie médicale de les fabriquer et de les utiliser, comme suit :

La préparation des intermédiaires s'effectue à partir de matériaux de départ généralement connus par des méthodes de réduction généralement connues représentées structuralement comme suit :



où  $R_1$  est un éthyle ou un hydroxy-2-éthyle. Ainsi, l'aminométhyl-4-éthyl-1-pipéridine (II') est obtenue par

B3

réduction de la cyano-4-acétyl-1-pipéridine par l'hydrure de lithium aluminium; l'aminométhyl-4-(hydroxy-2-éthyl)-1-pipéridine (II") est formé par hydrogénéation catalytique de la cyano-4-(hydroxy-2-éthyl)-1-pipéridine en présence d'ammoniac, de préférence dans le méthanol, en utilisant le nickel Raney comme catalysateur; et l'(amino-1-éthyl)-4-éthyl-1 (ou hydroxy-2-éthyl)-1-pipéridine (II'') est obtenu par hydrogénéation catalytique de l'oxime de l'iodure (ou du bromure) de l'acétyl-4-éthyl-1 (ou hydroxy-2-éthyl)-1-pyridinium en utilisant l'oxyde de platine comme catalysateur.

Les produits finaux de formule I sont préparés en chauffant l'édit intermédiaire de formule II (II', II" ou II'') avec la dichloro-4,7-quinoléine. Cette réaction est effectuée en chauffant les réactifs, de préférence en agitant sous une atmosphère incerte, sous azote par exemple, à environ 150 à 250° C, de préférence entre environ 150 et 220° C. Bien que l'on puisse utiliser des quantités équimolaires des réactifs, les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant un rapport molaire d'environ deux à un de l'amine à la dichloro-4,7-quinoléine. Autrement, la réaction peut être effectuée en présence de phénol, ce qui permet d'effectuer la réaction entre environ 150 et 160° C afin de former la chloro-7-phénoxy-4-quinoléine qui réagit plus facilement avec l'amine à température plus basse. On a découvert que l'utilisation d'un rapport molaire d'environ un demi à un du phénol à la dichloro-4,7-quinoléine produisait de bons résultats.

Le mode considéré comme le meilleur pour réaliser l'invention va maintenant être précisé comme suit :

30 A. PREPARATION DES INTERMEDIAIRES

1. (Amino-1-éthyl)-4-éthyl-1-pipéridine

(formule II, R =  $\text{CH}_3$  et  $\text{R}_1 = \text{C}_2\text{H}_5$ ) - L'oxime de l'acétyl-4-pipéridine a été préparé et alcoyé comme suit : une solution d'acétate d'hydroxylamine a été préparée à partir de

Re

69,5 grammes d'hydrochlorure d'hydroxylamine et de 82 grammes d'acétato de sodium dans 300 ml d'eau chaude (50° C), et on a ajouté en même temps 100 grammes d'acétyl-4-pyridino en agitant jusqu'à ce que la cristallisation se produise. Le mélange a été maintenu au bain de vapeur pendant une heure en agitant de temps en temps, a été ensuite refroidi dans la glace pendant une heure. Le solide a été filtré et essoré, lavé avec de l'eau glacée et séché sur le filtre pendant quelques heures. Le séchage final a été réalisé dans un four à vide à 60° C pendant deux ou trois jours. Le rendement en oxime d'acétyl-4-pyridino, P.F. 160-161° C, était de 98,4 grammes (87,4 %). On a agité et chauffé à reflux l'oxime dans un litre d'acétate d'éthyle en ajoutant aussi rapidement que possible 130 ml d'iodure d'éthyle. Après une période de reflux de trois heures et demie, le mélange a été refroidi à 50° C et filtré. Le solide jaune a été lavé avec de l'acétate d'éthyle et séché à 60° C sous vide. Le rendement en oxime d'iodure d'acétyl-4-éthyl-1-pyridinium, de P.F. 164-169° C, était de 149,4 grammes (71 % de la théorie). La réduction du sel précédent a été réalisée dans 350 ml d'alcool absolu sur 1,5 gramme d'oxyde de platine sous une pression d'hydrogène initiale de 55,6 atmosphères et à une température initiale de 23° C, suivie par une période de chauffage de quatre heures à 80-90° C. Le rendement était de 85 % de la théorie. Le catalyseur a été filtré du mélange réactionnel refroidi, et la majeure partie du solvant a été chassée par distillation à travers une courte colonne Vigreux. On a fait digérer le résidu du ballon pendant quelques minutes avec 27,6 grammes (1 équivalent) de méthylate de sodium sec, puis on a ajouté de l'éther pour précipiter la majeure partie des sels minéraux. Après filtration des sels précipités, le filtrat a été concentré sous vide jusqu'à un faible volume et le résidu a été

Rg

fractionné sous le vide de la pompe à eau. Le rendement en (amino-1-éthyl)-4-éthyl-1-pipéridine, de P.E. 91-94° C sous 7 mm et de  $n_D^{25}$  1,4654-1,4662, était de 29,9 grammes (37,6 % de la théorie).

5

2. Aminométhyl-4-éthyl-1-pipéridine

(formule II, R = H et  $R_1 = C_2H_5$ ) - A 150 ml d'anhydride acétique à 25-30° C on a ajouté goutte à goutte en agitant 45 grammes de cyano-4-pipéridine. Le mélange résultant a été agité pendant trente minutes et l'anhydride acétique en excès et l'acide acétique formé par la réaction ont été chassés par distillation sous vide pour donner, sous forme d'huile, l'acétyl-1-cyano-4-pipéridine. A une suspension contenant 24 grammes d'hydrure de lithium aluminium et 600 ml de tétrahydrofurane, on a ajouté goutte à goutte pendant une période de quatre heures, une bouillie de l'acétyl-1-cyano-4-pipéridine dans l'éther anhydre. Le mélange réactionnel a été chauffé à reflux en agitant pendant une nuit (environ seize heures). On a laissé refroidir le mélange réactionnel à température ambiante et on lui a ajouté goutte à goutte 74,4 grammes d'éthylène glycol dans 400 ml de tétrahydrofurane. Le mélange résultant a été agité pendant deux heures et filtré sur de la diatomite. Le filtrat a été distillé sous vide pour donner, sous la forme d'une fraction de 23,9 grammes bouillant à 87,5-90,1° C sous 6-7 mm, l'aminométhyl-4-éthyl-1-pipéridine.

20

25

3. Aminométhyl-4-(hydroxy-2-éthyl)-1-pipéridine

(formule II, R = H et  $R_1 = CH_2CH_2OH$ ) - Un mélange contenant 55 grammes de cyano-4-pipéridine, 26,4 grammes d'oxyde d'éthylène et environ 200 mg d'acide para-toluènesulfonique, a été agité en chauffant doucement (60° C) au bain de vapeur pendant treize heures, puis on l'a laissé reposer à température ambiante pendant plusieurs jours. Le solvant a été évaporé sous vide et l'huile visqueuse restante a

Rg

été distillé sous vide pour donner une fraction de 47, 1 gramme de cyano-4-(hydroxy-2-éthyl)-1-pipéridine, P.E.

122-123° C sous 1 mm.,  $n_D^{25} = 1,4890$ . Un mélange contenant 46,4 grammes de cyano-4-(hydroxy-2-éthyl)-1-pipéridine,

5 350 ml d'une solution à 23 % d'ammoniac dans le méthanol (pourcentage pondéral) et environ 5 à 10 grammes de nickel Raney, a été chauffé à environ 100-110° C jusqu'à ce que l'hydrogénéation soit complète (environ quatre heures). Le mélange réactionnel a été filtré pour éliminer le catalyseur, 10 et le filtrat évaporé sous vide pour éliminer le solvant. L'huile restante a été distillée sous vide pour donner 36 grammes d'aminométhyl-4-(hydroxy-2-éthyl)-1-pipéridine, P.E. 99-100° C sous 10,3 mm.

4. (Amino-1-éthyl)-4-(hydroxy-2-éthyl)-1-pipéridine

15 (formule II, R =  $\text{CH}_3$  et  $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ) - Ce composé est préparé en suivant la dernière phase du procédé décrit dans l'exemple A-1 par hydrogénéation catalytique de l'oxime du bromure d'acétyl-4-(hydroxy-2-éthyl)-1-pyridinium en utilisant l'oxyde de platine. Le bromure d'acétyl-4-(hydroxy-2-éthyl)-1-pyridinium a été préparé comme dans l'exemple A-1 en faisant réagir l'oxime d'acétyl-4-pyridine avec le bromure d'hydroxy-2-éthyle.

B. PRÉPARATION DES PRODUITS FINAUX

1. Chloro-7-[(éthyl-1-pipéridyl-4)-1-éthyl]-amino}-4-quinoléine.

25 (formule I, R =  $\text{CH}_3$  et  $R_1 = \text{C}_2\text{H}_5$ ) - Un mélange de dichloro-4,7-quinoléine et de deux équivalents molaires d'aminométhyl-4-éthyl-1-pipéridine a été agité sous azote dans un bain d'huile à 150-160° C pendant quatre heures. Le produit a été repris par l'acide chlorhydrique dilué et le pH a été ajusté à 7 à l'aide d'ammoniaque concentrée. On a ajouté de la glace au cours de la neutralisation. Le mélange a été extrait deux fois à l'éther et la phase organique a été séparée. La partie aqueuse a été rendue fortement basique à l'aide d'une solution de

BB

soude à 35 %, et le produit huileux a été extrait à l'éther. L'évaporation du solvant a laissé une huile contenant le produit et l'amine à chaîne latérale non réagie. Cette dernière a été éliminée par distillation sous 0,1 mm et à la température du bain de vapeur en utilisant un appareil à distillation rapide ou un évaporateur rotatif. La chloro-7- $\left\{ \left[ (\text{éthyl-1-pipéridyl-4)-1-éthyl} \right] \text{-amino} \right\}$ -4 quinoléine résiduelle a été transformée en son sel diphosphate comme suit : La base a été dissoute dans de l'eau chaude contenant un excès de 10 % par rapport à deux équivalents d'acide phosphorique (0,05-0,07 mole de base/100 ml) et la solution a été filtrée. Le filtrat a été concentré jusqu'à un faible volume en grattant et on amorçant jusqu'à ce que les cristaux se forment dans la solution chaude. La précipitation totale du produit a été réalisée par addition d'éthanol chaud. On a recristallisé le sel en le dissolvant dans l'eau, en concentrant la solution jusqu'à cristallisation et en ajoutant de l'éthanol. On a ainsi obtenu le diphosphate de la chloro-7- $\left\{ \left[ (\text{éthyl-1-pipéridyl-4)-1-éthyl} \right] \text{-amino} \right\}$ -4 quinoléine, P.F. 272-275° C (décomposition).

2. Chloro-7- $\left[ (\text{éthyl-1-pipéridylméthyl-4}) \text{-amino} \right]$ -4 quinoléine

(formule I, R = H et  $R_1 = C_2H_5$ ), P.F. 125,5-126,5° C, a été obtenue en suivant la méthode décrite dans l'Exemple B-1 en utilisant 32,7 grammes d'amino-méthyl-4-éthyl-1-pipéridine, 19,8 grammes de dichloro-4,7-quinoléine, et une période de chauffage de quatre vingt dix minutes à 180-190° C, après qu'une réaction exothermique initiale se soit apaisée (a démarré à 170° C et a élevé la température du mélange réactionnel à environ 217° C). Ce composé est transformé en son sel diphosphate comme dans l'Exemple B-1. La réaction précédente a été aussi effectuée en utilisant 46,5 grammes d'aminométhyl-4-éthyl-1-pipéridine, 32,5 grammes de dichloro-4,7-quinoléine, 7,5 grammes de phénol,

RG

et une période de chauffage de quatre heures à 157° C.

On a ainsi obtenu 41 grammes (82 %) de chloro-7- [ (éthyl-1-pipéridylméthyl-4)-amino] -4 quinoléine.

3. Chloro-7- { [ (hydroxy-2-éthyl)-1-pipéridyl-4-méthyl] amino } - 4 quinoléine

(formule I, R = H et  $R_1 = CH_2CH_2OH$ ) - Un mélange agité de 36 grammes d' aminométhyl-4-(hydroxy-2-éthyl)-1-pipéridine et de 22,6 grammes de dichloro-4,7-quinoléine a été chauffé sous azote à 150-160° C pendant environ 10 heures. Le mélange réactionnel a été dissous dans l'acide chlorhydrique dilué, et le pH a été ajusté à 7 à l'aide d'ammoniaque concentrée, sur laquelle un précipité granuleux s'est séparé. Le précipité a été recueilli, séché sur  $P_2O_5$  sous vide à température ambiante, et a été recristallisé une fois dans l'acétonitrile, une fois dans le mélange chloroforme-acétonitrile, et enfin dans le mélange méthanol-acétate d'isopropyle pour donner 9,2 grammes de chloro-7- { [ (hydroxy-2-éthyl)-1-pipéridyl-4-méthyl] amino } -4 quinoléine, P.F. 141-147° C. Le dihydrochlorure, P.F. 265-268° C, a été obtenu en ajoutant 5,5 ml d'acide chlorhydrique concentré à une solution de la base libre dans l'alcool isopropylique bouillant, on laissant refroidir la solution chaude et en recueillant le sel hydrochlorure.

4. Chloro-7- { [ (hydroxy-2-éthyl)-1-pipéridyl-4-l-éthyl] amino } -4 quinoléine

(formule I, R =  $CH_3$  et  $R_1 = CH_2CH_2OH$ ) est obtenu en suivant le procédé décrit dans l'Exemple B-1 en utilisant la dichloro-4,7-quinoléine et l'(amino-1-éthyl)-4-(hydroxy-2-éthyl)-1-pipéridine. Le composé est transformé en son sel diphosphate comme dans l'Exemple B-1, ou en son sel dihydrochlorure comme dans l'Exemple B-3.

On a découvert que les aminoquinoléines de formule I possédaient une action antipaludique lorsqu'on les expérimenait sur des souris de Suisse contre des infections

BB

sanguinos par le Plasmodium berghei. Lour activité est comprise entre environ le tiers et l'unité par rapport à celle de la chloroquine, et leur toxicité orale sur les souris est à peu près la même ou elle est même inférieure à celle de la chloroquine, l'un des composés notamment, la chloro-7- { [ (éthyl-1-pipéridyl-4)-1-éthyl] -amino } - 4 quinoléine (Exemple B-1), étant seulement à peu près à moitié aussi toxique que la chloroquine.

Lorsqu'elles ont été expérimentées pour leur activité anti-inflammatoire par le procédé d'évaluation courant d'inhibition de l'œdème de la patte provoqué localement par la carraghénine chez les rats à jeun, on a découvert que les aminoquinoléines de formule I provoquaient une inhibition d'environ 35 à 50 % à raison de 100 mg/kg par voie orale.

Les composés de formule I sont généralement incorporés dans des compositions pharmaceutiques comprenant lesdits composés et des excipients pharmaceutiques.

---

.../...

Rg

## REVENDEDICATIONS

1. Un composé de la formule I (ci-incluse) où R est un hydrogène ou un méthyle et où R<sub>1</sub> est un éthyle ou un hydroxy-2-éthyle.

5 2. La chloro-7-[ (éthyl-1-pipéridyl-4)-1-éthyl] -amino) -4 quinoléine.

3. La chloro-7- [ (éthyl-1-pipéridylméthyl-4)-amino] -4 quinoléine.

4. La chloro-7- [ (hydroxy-2-éthyl)-1-pipéridyl-4-méthyl] amino] -4 quinoléine.

10 5. La chloro-7-[ (hydroxy-2-éthyl)-1-pipéridyl-4-1-éthyl] amino] -4 quinoléine.

6. Un sel d'addition acide d'un composé selon n'importe laquelle des revendications précédentes.

15 7. Un procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, qui comprend le chauffage d'un composé de la formule II (ci-incluse) dans laquelle R et R<sub>1</sub> sont comme ceux définis dans la revendication 1, avec la dichloro-4,7-quinoléine, et si on le désire la réaction de la base libre obtenue avec un acide pour obtenir le sel d'addition acide.

20 8. Un procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1 et d'un de ses sels d'addition acide, sensiblement comme décrit ici avec référence aux Exemples.

9. Un composé selon la revendication 1 ou un de ses sels d'addition acide comme décrit ici avec référence aux Exemples.

25 10. Une composition pharmaceutique qui comprend un composé selon n'importe laquelle des revendications 1 à 6 et 9 et un excipient pharmaceutique.

ORIGINAL en DOUZE PAGES  
comportant zéro mot  
ajouté et zéro mot nul.

Par procuration de la Société dite :  
STERLING DRUG INC

LA SOCIETE LANGNER PARRY  
c/o Régis P. Sevray -  
Boîte Postale N° 2  
Bruxelles 4,  
BELGIQUE

STRATEGIE 4.  
BELGIQUE  
le 15.11.67 *flerael*